

#2

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 13 NOV 2003

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen:

102 35 602.5

Anmeldetag:

02. August 2002

Anmelder/Inhaber:

Universität Duisburg-Essen, Essen, Ruhr/DE

Erstanmelder: AlCove Sufaces GmbH, Gladbeck/DE

Bezeichnung:

Metallcluster-Nanoverbindungen zur Behandlung von
Tumorerkrankungen

IPC:

C 07 F, B 82 B, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 28. August 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

W. Weber

W. Weber

Gesthuysen, von Rohr & Eggert

02.0849.6.bo

Essen, den 2. August 2002

P a t e n t a n m e l d u n g

der

AlCove Surfaces GmbH
Am Wiesenbusch 2

45966 Gladbeck

mit der Bezeichnung

"Metallcluster-Nanoverbindungen zur Behandlung von Tumorerkrankungen"

Metallcluster-Nanoverbindungen zur Behandlung von Tumorerkrankungen

Die vorliegende Erfindung betrifft Metallcluster-Nanoverbindungen einschließlich ihrer physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite und Prodrugs zur prophylaktischen und/oder therapeutischen (kurativen) Behandlung von Erkrankungen des menschlichen oder tierischen Körpers, insbesondere von benignen wie malignen Tumor- bzw. Krebserkrankungen.

Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von Metallcluster-Nanoverbindungen einschließlich ihrer physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite und Prodrugs als pharmazeutische Wirkstoffe bzw. Arzneimittelwirkstoffe, insbesondere zur Herstellung von Arzneimitteln zur prophylaktischen und/oder therapeutischen (kurativen) Behandlung von Tumor- bzw. Krebserkrankungen. Gleichermaßen betrifft die vorliegende Erfindung Arzneimittel bzw. pharmazeutische Zusammensetzungen, welche diese Metallcluster-Nanoverbindungen einschließlich ihrer physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite und Prodrugs enthalten.

Des weiteren betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des menschlichen oder tierischen Körpers, insbesondere von Tumor- bzw. Krebserkrankungen, unter Verwendung von Metallcluster-Nanoverbindungen einschließlich ihrer physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite und Prodrugs.

Tumor- und Krebserkrankungen sind kein einheitliches Krankheitsbild, sondern Oberbegriffe für eine Vielzahl verschiedener Formen gutartiger, benigner wie bösartiger, maligner Erkrankungen. Nahezu jedes Gewebe unseres Körpers kann krebsige Entartungen hervorbringen, manchmal sogar mehrere unterschiedliche Typen. Jedes der Leiden wiederum hat seine eigenen Merkmale. Die Ursachen, die zu diesen Erkrankungen führen, sind oftmals sehr heterogen.

Trotz dieser Verschiedenartigkeit entstehen nahezu alle Tumore bzw. krebsigen Entartungen durch sehr ähnliche, grundlegende molekulare bzw. zelluläre Prozesse. In den letzten zwei Jahrzehnten hat die Forschung erstaunliche Erkenntnisfortschritte erbracht, was die fundamentalsten Prozesse des Krebs- bzw. Tumorgeschehens auf molekularer Ebene anbelangt.

Träger der Erbinformationen sind die DNA-Moleküle der Chromosomen im Zellkern. Zwei Klassen von Genen, die zusammen nur einen kleinen Anteil der gesamten Ausstattung einer Zelle ausmachen, spielen für die Krebsentstehung eine wesentliche Rolle, nämlich insbesondere Proto-Onkogene (Krebsgen-Vorläufer) und Tumorsuppressor-Gene (tumorunterdrückende Gene). In ihrer normalen Form dirigieren sie den Lebenszyklus der Zelle, sie steuern die verwickelte Abfolge von Vorgängen, durch die sich eine Zelle vergrößert und bei Bedarf teilt. Während Proto-Onkogene das Zellwachstum fördern, wird es durch Tumorsuppressor-Gene gebremst. Zusammen sind diese beiden Klassen von Genen für einen Großteil der unkontrollierten Zellvermehrungsprozesse in menschlichen Tumoren verantwortlich: Wenn z. B. ein Proto-Onkogen in der Regulator- oder in der Strukturregion mutiert, kann es passieren, daß nun zuviel von seinem wachstumsfördernden Protein hergestellt wird oder daß dieses nun übermäßig aktiv ist; aus dem Proto-Onkogen ist dann ein krebsbegünstigendes Onkogen geworden, das die Zellen zu übermäßiger Vermehrung anregt. Demgegenüber tragen Tumorsuppressor-Gene zur Krebsentstehung bei, wenn sie durch Mutationen inaktiviert werden; als Folge verliert die Zelle funktionsfähige Suppressor-Proteine und damit entscheidende Wachstumsbremsen, die sie normalerweise an einer unangemessenen Vermehrung hindern.

In normalen Körperzellen ist ein Notmechanismus gegen unbegrenzte Vermehrung eingebaut, es handelt sich dabei um eine Art Zählwerk, das jede Zellteilung registriert und nach einer bestimmten Anzahl von Generationen Einhalt gebietet. Nach einer bestimmten, in etwa voraussagbaren Zahl von Zellteilungen bzw. Verdoppelungen hört das Wachstum normaler Zellen auf. Dieser Prozeß wird als Zellalterung oder Seneszenz bezeichnet.

Für diesen Prozeß der Zellalterung oder Seneszenz auf molekularer Ebene verantwortlich sind die DNA-Segmente an den Enden der Chromosomen, die

sogenannten Telomere. Sie registrieren sozusagen, wieviele Vermehrungszyklen eine Zellpopulation durchläuft und leiten ab einem bestimmten Zeitpunkt die Seneszenz bzw. die Krise ein. Dadurch begrenzen Sie die Fähigkeit einer Zellpopulation, uneingeschränkt zu wachsen.

5

Der zuvor beschriebene Schutzmechanismus ist im Zuge der Entartung bei den meisten Krebs- bzw. Tumorzellen außer Kraft gesetzt. Daher besteht das Ziel vieler therapeutischer Ansätze darin, das Zellwachstum oder die Zellteilung von Tumor- bzw. Krebszellen zu hemmen oder zu beenden, insbesondere
10 möglichst eine Blockierung oder sogar Zerstörung der DNA von Tumor- bzw. Krebszellen zu induzieren. Zu diesem Zweck kommen beispielsweise Metallverbindungen des Platins oder Rutheniums, wie z. B. das cis-Diaminodichloro-Platin(II) ("cis-Platin"), zum Einsatz.

15

Wechselwirkungen zwischen Metallen und biologischen Makromolekülen einschließlich Proteinen, Polysacchariden und Nukleinsäuren sind von besonderem Interesse, da sie für eine Vielzahl natürlicher und technischer Abläufe von entscheidender Bedeutung sind. Diese reichen von Wechselwirkungen zwischen hochspezifischen Metallcofaktoren mit bestimmten Proteinen bis
20 hin zur Biosorption von Schwermetallen durch Polysaccharidhydrogele.

25

Die einmaligen Eigenschaften der DNA haben zu einer Entwicklung von neuen Materialien, insbesondere im Bereich der Medizin, geführt. Die herkömmliche Antitumorforschung ist aber im wesentlichen auf die Wechselwirkungen zwischen Platin und Ruthenium enthaltenden Verbindungen mit den großen Furchen (*major grooves*) und kleinen Furchen (*minor grooves*) von Polynukleotiden gerichtet.

30

Die bislang eingesetzten Verbindungen haben aber zum Teil schwere Nebenwirkungen. So ist beispielsweise in bezug auf das cis-Platin, das an das Guanin der DNA und RNA bindet, seine extreme Nephrotoxizität bekannt, die schlimmstenfalls sogar zu Nekrosen führen kann. Des weiteren gibt es eine Reihe von cis-Platin-resistenten Tumoren, welche einer Therapie mit cis-Platin nicht zugänglich sind.

35

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht somit in der Auffindung bzw. Bereitstellung von Wirkstoffen und Arzneimitteln, die sich insbesondere für die Behandlung von Tumor- bzw. Krebserkrankungen, gegebenenfalls aber auch von anderen Erkrankungen des menschlichen oder tierischen Körpers, eignen.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß Metallcluster-Nanoverbindungen von Übergangsmetallen und ihre physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite sowie Prodrugs sich zur prophylaktischen und/oder therapeutischen (kurativen) Behandlung von Erkrankungen des menschlichen oder tierischen Körpers, insbesondere von Tumor- bzw. Krebserkrankungen, eignen. Denn diese Verbindungen können unter bestimmten Voraussetzungen mit der DNA, insbesondere B-DNA, menschlicher oder tierischer Zellen, insbesondere von Tumor- oder Krebszellen, unter physiologischen Bedingungen in Wechselwirkung treten.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit Metallcluster-Nanoverbindungen von Übergangsmetallen, die einen Metallkern aus Atomen eines oder mehrerer Übergangsmetalle und mindestens einen Liganden umfassen, einschließlich ihrer physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite sowie Prodrugs zur prophylaktischen und/oder therapeutischen (kurativen) Behandlung von Erkrankungen des menschlichen oder tierischen Körpers, wobei die mittlere Größe des Metallkerns der Metallcluster-Nanoverbindungen und/oder die Elektronegativität der Metallcluster-Nanoverbindungen und/oder die Stabilisierungsenergie (d. h. die Energie- bzw. Potentialdifferenz zwischen der freien und der DNA-gebundenen Metallcluster-Nanoverbindung) derart ausgewählt ist/sind, daß die Metallcluster-Nanoverbindungen mit der DNA, vorzugsweise B-DNA, menschlicher oder tierischer Zellen, insbesondere von Tumor- oder Krebszellen, vorzugsweise unter physiologischen Bedingungen, in Wechselwirkung treten können.

Unter dem Begriff "Metallcluster-Nanoverbindungen" im Sinne der vorliegenden Erfindung werden Verbindungen mit Metall-Metall-Bindungen – in Abgrenzung zu den Mehrkernkomplexen im Wernerschen Sinne – bezeichnet (siehe Römpf Chemielexikon, 10. Auflage, Band 1, 1996, Georg Thieme Verlag, Seiten 773/774, Stichwort: "Cluster-Verbindungen"). Der Begriff der

"Cluster" bzw. "Cluster-Verbindungen" wurde im Jahre 1964 von F. A. Cotton eingeführt.

Insbesondere versteht man unter dem Begriff "(Metall-)Cluster" bzw. "(Metall-)Cluster-Verbindung" im Sinne der vorliegenden Erfindung eine Gruppe bzw. einen Kern von 3 oder mehr Übergangsmetallatomen, von denen jedes mit mindestens 2 anderen Atomen der Gruppe bzw. des Kerns chemisch verknüpft, also wenigstens Teils eines Ringes ist, wobei die Gruppe bzw. der Kern von Übergangsmetallen durch geeignete, insbesondere stabilisierende Liganden abgesättigt bzw. umgeben ist. Der Metallkern von Cluster-Verbindungen kann aus Übergangsmetallatomen gleicher (mononukleare Cluster) oder verschiedener (heteronukleare Cluster) Übergangsmetalle bestehen. Als Liganden, die stabilisierend wirken, enthalten solche Verbindungen beispielsweise organische Reste, insbesondere solche mit freien Elektronenpaaren (z. B. Carbonylreste oder Triphenylphosphinreste).

Der Begriff "(Metall-)Cluster" bzw. "(Metall-)Cluster-Verbindung", wie er erfindungsgemäß verwendet wird, bezeichnet also die gesamte Verbindung, die aus Metallkern und Liganden besteht.

Bei den Metallcluster-Nanoverbindungen, wie sie erfindungsgemäß verwendet werden, handelt es sich also um Nanopartikel mit mittleren Durchmessern im Bereich von einigen Ångström bis einigen Nanometern, welche aus einem eigentlichen Metallkern bestehen, der insbesondere an seiner Außenschicht mit Liganden umgeben bzw. abgesättigt ist. Daher kann synonym für die Bezeichnung "Metallcluster-Nanoverbindungen" auch die Bezeichnung "Metallnanocluster" verwendet werden.

Solche Metallcluster-Nanoverbindungen von Übergangsmetallen sind an sich aus dem Stand der Technik bekannt (siehe z. B. US-A-5 521 289, US-B1-6 369 206 und US-A-5 360 895). Auch die Verwendung solcher Metallcluster-Nanoverbindungen für wissenschaftliche Zwecke ist bereits bekannt, so z. B. die Verwendung von Gold-Clustern zur Darstellung bzw. Mikroskopierbarkeit von DNA-Molekülen (siehe z. B. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, Nr. 13, Seiten 2429 bis 2433, Willner et al. "Au-Nanoparticle Nanowires Based on DNA and Polylysine Templates"). Bisher wurde aber keine konkrete the-

rapeutische Anwendung für diese Verbindungen beschrieben. Dieses Erkenntnis geht erst auf die Erfinder der vorliegenden Anmeldung zurück.

5 Physiologisch verträgliche bzw. unbedenkliche Salze der erfindungsgemäß verwendeten Metallcluster-Nanoverbindungen können beispielsweise Salze mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein; besonders bevorzugt sind z. B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, 10 Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure. Als physiologisch verträgliche bzw. unbedenkliche Salze können aber beispielsweise auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z. B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z. B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Procain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, 1-Ephenamin oder Methylpiperidin.

15 Die vorliegende Erfindung umfaßt auch die Derivate der erfindungsgemäß verwendeten Metallcluster-Nanoverbindungen.

25 Die vorliegende Erfindung umfaßt ebenso die Isomere der erfindungsgemäß verwendeten Metallcluster-Nanoverbindungen. Der Begriff der Isomere im Sinne der vorliegenden Erfindung wird als umfassende Bezeichnung aller möglichen Isomerieformen verwendet. Nichtbeschränkende Beispiele für Isomere, die von der vorliegenden Erfindung mitumfaßt sind, sind insbesondere Stereoisomere, Tautomere und Konstitutionsisomere.

30 Gleichermaßen umfaßt die vorliegende Erfindung die Hydrate der erfindungsgemäß verwendeten Metallcluster-Nanoverbindungen. Als Hydrate werden erfindungsgemäß solche Formen der erfindungsgemäß verwendeten Metallcluster-Nanoverbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser eine Molekülverbindung (Hydrat) bilden. In den Hydraten sind die Wassermoleküle durch zwischenmolekulare Kräfte, 35 insbesondere Wasserstoff-Brückenbindungen, angelagert. Feste Hydrate enthalten Wasser als sogenanntes Kristallwasser in stöchiometrischen oder nicht-

stöchiometrischen Verhältnissen, wobei die Wassermoleküle hinsichtlich ihres Bindungszustands nicht gleichwertig sein müssen. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate, Trihydrate etc. Gleichermaßen kommen erfindungsgemäß auch die Hydrate von Salzen in Betracht.

5

Schließlich umfaßt die vorliegende Erfindung auch Metabolite und Prodrugs der erfindungsgemäß verwendeten Metallcluster-Nanoverbindungen. Als Metabolite werden erfindungsgemäß insbesondere die aus dem Stoffwechsel resultierenden oder die im Stoffwechsel umgesetzten Produkte der erfindungsgemäß verwendeten Metallcluster-Nanoverbindungen bezeichnet. Als Prodrugs werden erfindungsgemäß insbesondere solche Formen der erfindungsgemäß verwendeten Metallcluster-Nanoverbindungen bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch, solvolytisch oder auf andere Weise).

10
15

Wie zuvor beschrieben können die Metallcluster-Nanoverbindungen von Übergangmetallen einschließlich ihrer physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite und Prodrugs bzw. die Metallkerne solcher Metallcluster-Nanoverbindungen unter bestimmten Voraussetzungen unter physiologischen Bedingungen mit der DNA, vorzugsweise B-DNA, menschlicher oder tierischer Zellen, insbesondere von Tumor- oder Krebszellen, in Wechselwirkung treten, beispielsweise durch Ausbildung physikalischer und/oder chemischer Bindungen. Die B-DNA ist eine spezielle DNA-Konformation, wie sie in wäßrigen Medien, insbesondere unter physiologischen Bedingungen, anzutreffen ist, d. h. die hydratisierte Form.

20
25

Um mit der DNA, vorzugsweise B-DNA, menschlicher oder tierischer Zellen, insbesondere von Tumor- oder Krebszellen, in Wechselwirkung treten zu können, muß die mittlere Größe des Metallkerns der Metallcluster-Nanoverbindungen und/oder die Elektronegativität der Metallcluster-Nanoverbindungen und/oder die Stabilisierungsenergie (d. h. die Energie- bzw. Potentialdifferenz zwischen der freien und der DNA-gebundenen Metallcluster-Nanoverbindung) derart ausgewählt werden, daß eine derartige Wechselwirkung möglich ist.

30
35

In bezug auf die Größe des Metallkerns der Metallcluster-Nanoverbindungen sollte die Auswahl derart erfolgen, daß die mittlere Größe der Metallkerne der Metallcluster-Nanoverbindungen so ausfällt, daß sie in die großen Furchen (*major grooves*) der DNA-Moleküle, insbesondere von B-DNA, der Tumor- bzw. Krebszellen anbinden können.

Zu diesem Zweck sollte die mittlere Größe der Metallkerne der Metallcluster-Nanoverbindungen höchstens etwa 2,5 nm, insbesondere höchstens etwa 2,0 nm, vorzugsweise höchstens etwa 1,6 nm, besonders bevorzugt höchstens etwa 1,5 nm, ganz besonders bevorzugt etwa 1,4 nm und mindestens etwa 0,5 nm, insbesondere mindestens etwa 0,75 nm, vorzugsweise mindestens etwa 1,0 nm, besonders bevorzugt mindestens etwa 1,3 nm, betragen. Besonders bevorzugt ist, wenn die mittlere Größe der Metallkerne der Metallcluster-Nanoverbindungen im Bereich von etwa 1,3 nm bis etwa 1,5 nm liegt.

Die erfindungsgemäß verwendeten Metallcluster-Nanoverbindungen sollten im Hinblick auf die Stabilisierungsenergie derart ausgewählt sein, daß die Stabilisierungsenergie ΔE^{stab} der Wechselwirkung(en), insbesondere Bindung(en), zwischen der Metallcluster-Nanoverbindung (MCN) und der DNA, insbesondere B-DNA, berechnet als Potentialdifferenz zwischen der Summe aus den Potentialenergien des ligandfreien Metallkerns der Metallcluster-Nanoverbindung $E^{\text{pot}}_{\text{MCN}}$ und der freien DNA $E^{\text{pot}}_{\text{DNA}}$ einerseits und der Potentialenergie des resultierenden Komplexes aus dem ligandfreien Metallkern der Metallcluster-Nanoverbindung und DNA $E^{\text{pot}}_{\text{MCN-DNA}}$ andererseits:

$$\Delta E^{\text{stab}} = (E^{\text{pot}}_{\text{MCN}} + E^{\text{pot}}_{\text{DNA}}) - E^{\text{pot}}_{\text{MCN-DNA}}$$

unter Normalbedingungen mindestens etwa -400 kJ/mol, insbesondere mindestens etwa -625 kJ/mol, vorzugsweise mindestens etwa -825 kJ/mol, besonders bevorzugt mindestens etwa -1.000 kJ/mol, ganz besonders bevorzugt etwa -1.200 kJ/mol, beträgt. Unter Normalbedingungen werden vorliegend insbesondere eine Temperatur im Bereich von 0 bis 50 °C, insbesondere etwa (20 ± 5) °C, und ein Druck im Bereich von 10^4 bis 10^6 Pa, insbesondere etwa $1,01325 \cdot 10^5$ Pa, verstanden.

Dabei bezieht sich der für die Stabilisierungsenergie ΔE^{stab} angegebene Wert auf die Reaktion eines ligandfreien Metallkerns mit einem DNA-Molekül.

$E^{\text{pot}}_{\text{MCN}}$ bezeichnet die Potentialenergie eines ligandfreien Metallkerns der Metallcluster-Nanoverbindung, d. h. eines "nackten" Metallkerns im (ligand-)freien Zustand, also vor der Anbindung an das DNA-Molekül. $E^{\text{pot}}_{\text{DNA}}$ bezeichnet die Potentialenergie eines freien DNA-Moleküls, insbesondere B-DNA, d. h. vor Eintritt der Wechselwirkung bzw. Bindung mit dem Metallkern der Metallcluster-Nanoverbindung. $E^{\text{pot}}_{\text{MCN-DNA}}$ bezeichnet die Potentialenergie des Produktes bzw. Komplexes aus der Reaktion des einen ligandfreien Metallkerns mit dem einen DNA-Molekül, insbesondere in der B-Konformation.

Wie zuvor erläutert, muß in bezug auf die Elektronegativität der erfindungsgemäß verwendeten Metallcluster-Nanoverbindungen die Auswahl derart erfolgen, daß die Metallcluster-Nanoverbindungen mit der DNA, insbesondere B-DNA, von Tumor- bzw. Krebszellen in Wechselwirkung treten können. Als Maß für die Elektronegativität der jeweiligen Metallcluster-Nanoverbindung kann das Redoxpotential E° des den Metallkern der Metallcluster-Nanoverbindung bildende Übergangsmetall in der elektrochemischen Spannungsreihe dienen. Bei den erfindungsgemäß verwendbaren Metallcluster-Nanoverbindungen sollte das Redoxpotential, d. h. das Normalpotential E° des den Metallkern bildenden Übergangsmetalls größer 0 V, insbesondere größer +0,25 V, vorzugsweise größer +0,5 V, bevorzugt größer +0,75 V, besonders bevorzugt größer +1,0 V, sein, jeweils bezogen auf das Redoxpotential der Normalwasserstoffelektrode von 0 V (Nullpunkt). Platin ($E^\circ = +1,20$ V) und Gold ($E^\circ = +1,50$ V) sind als die den Metallkern der jeweiligen Metallcluster-Nanoverbindung bildenden Übergangsmetalle bevorzugt, Gold als elektro-negativstes aller Metalle ist besonders bevorzugt. Für weitere Einzelheiten zur elektrochemischen Spannungsreihe und den Redoxpotentialen kann verwiesen werden auf Römpp Chemielexikon, 10. Auflage, Band 5, 1998, Georg Thieme Verlag, Seiten 4162/4163, Stichwort "Spannungsreihe".

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform enthält der Metallkern der erfindungsgemäß verwendeten Metallcluster-Nanoverbindungen mindestens 30 Metallatome, insbesondere mindestens 40 Metallatome, vorzugsweise mindestens 50 Metallatome, besonders bevorzugt mindestens 55 Metallatome bzw. höchstens 90 Metallatome, insbesondere höchstens 80 Metallatome, vorzugsweise höchstens 70 Metallatome, besonders bevorzugt höchstens

60 Metallatome. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Metallkerne mit 50 bis 70 Metallatomen.

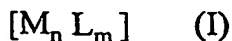
Bei den erfindungsgemäß bevorzugt verwendeten Metallcluster-Nanoverbindungen ist das Übergangsmetall des Metallkerns aus der Gruppe von Platin (Pt), Gold (Au), Rhodium (Rh), Iridium (Ir), Palladium (Pd), Ruthenium (Ru), Osmium (Os) und Silber (Ag) sowie deren Mischungen, vorzugsweise aus der Gruppe von Platin (Pt), Gold (Au) und Ruthenium (Ru) sowie deren Mischungen, ausgewählt. Besonders bevorzugt ist Gold (Au).

Damit eine gute physiologische Wirksamkeit und Anwendbarkeit erreicht wird, sollten die Metallcluster-Nanoverbindungen so ausgewählt werden, daß sie in wäßrigen Medien, insbesondere unter physiologischen Bedingungen, löslich oder zumindest dispergierbar sind. Dies kann insbesondere durch die Auswahl geeigneter Liganden gesteuert werden.

Erfindungsgemäß geeignete Liganden sind beispielsweise organische Reste oder Halogene, vorzugsweise Chlor. Beispiele für erfindungsgemäß geeignete organische Verbindungen sind z. B. Triphenylphosphin und dessen Derivate, insbesondere sulfonierte Derivate (z. B. $P(C_6H_5)_2(C_6H_4SO_3H)$).

Erfindungsgemäß bevorzugte Metallcluster-Nanoverbindungen haben einen Metallkern, der 50 bis 70 Metallatome, vorzugsweise 55 Metallatome, umfaßt und eine mittlere Größe von etwa 0,5 nm bis etwa 2,5 nm, insbesondere von etwa 1,0 nm bis etwa 1,5 nm, aufweist. Erfindungsgemäß besonders bevorzugte Metallcluster-Nanoverbindungen haben als Metallkern einen Au_{55} -Kern, der von einem oder mehreren geeigneten Liganden umgeben ist.

Gemäß einer besonderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden Metallcluster-Nanoverbindungen der allgemeinen Formel (I)



einschließlich ihrer physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite und/oder Prodrugs verwendet, wobei in der Formel (I):

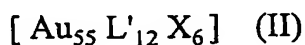
- M ein Übergangsmetallatom darstellt, das vorzugsweise aus der Gruppe von Platin (Pt), Gold (Au), Rhodium (Rh), Iridium (Ir), Palladium (Pd),

Ruthenium (Ru), Osmium (Os) und Silber (Ag) sowie deren Mischungen, besonders bevorzugt aus der Gruppe von Platin (Pt), Gold (Au) und Ruthenium (Ru) sowie deren Mischungen, ausgewählt sein kann und ganz besonders bevorzugt Gold (Au) ist, wobei M in derselben Metallcluster-Nanoverbindung gleiche oder verschiedene Metalle bezeichnen kann;

- n die Anzahl der Übergangsmetallatome pro Metallcluster-Nanoverbindung darstellt, wobei n Werte von mindestens 30, insbesondere mindestens 40, vorzugsweise mindestens 50, besonders bevorzugt mindestens 55, und höchstens 90, insbesondere höchstens 80, vorzugsweise höchstens 70, besonders bevorzugt höchstens 60, annimmt und ganz besonders bevorzugt im Bereich von 50 bis 70 liegt;
- L einen Liganden, insbesondere einen organischen Rest, darstellt, wobei L in demselben Molekül gleiche oder verschiedene Liganden bezeichnen kann;
- m die Anzahl der Liganden pro Molekül darstellt, wobei m Werte von mindestens 10, insbesondere mindestens 12, vorzugsweise mindestens 18 annimmt.

Bevorzugt ist in der obigen Formel (I) $M = \text{Au}$ und/oder $n = 55$. Der Ligand L in der obigen Formel (I) ist bevorzugterweise ausgewählt aus der Gruppe von Triphenylphosphin und dessen Derivaten, insbesondere sulfonierten Derivaten; Halogenen, insbesondere Chlor; und deren Mischungen.

Gemäß einer besonderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden Metallcluster-Nanoverbindungen der allgemeinen Formel (II)

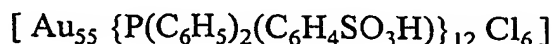


verwendet, wobei in der Formel (II)

- L' einen Liganden, insbesondere einen organischen Rest, darstellt, wobei L' in demselben Molekül gleiche oder verschiedene Liganden bezeichnen kann und L' insbesondere einen Triphenylphosphinrest oder dessen Derivate, insbesondere sulfonierte Derivate, besonders bevorzugt $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H})$, ganz besonders bevorzugt $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2(\text{meta-C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H})$, darstellt;

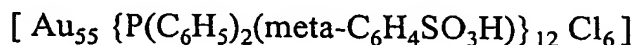
- X ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor, darstellt, wobei X in demselben Molekül gleiche oder verschiedene Halogenatome bezeichnen kann.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Metallcluster-Nanoverbindungen der Formel



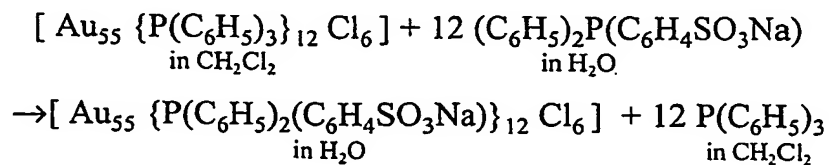
einschließlich ihrer physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite und/oder Prodrugs.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist die Metallcluster-Nanoverbindung der Formel



einschließlich ihrer physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite und/oder Prodrugs.

Die Verbindungen $[\text{Au}_{55} \{ \text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}) \}_{12} \text{Cl}_6]$ bzw. $[\text{Au}_{55} \{ \text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2(\text{meta-C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}) \}_{12} \text{Cl}_6]$ können hergestellt werden durch Ionenaustausch der entsprechenden Natriumsulfonate $[\text{Au}_{55} \text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na})]_{12} \text{Cl}_6]$ bzw. $[\text{Au}_{55} \{ \text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2(\text{meta-C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na}) \}_{12} \text{Cl}_6]$ an sauren Ionenaustauschern (*Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 1995, 34, No. 13/14, Seiten 1442 ff., G. Schmid et al. "First Steps Towards Ordered Monolayers of Ligand-Stabilized Gold Clusters"). Die Natriumsulfonate wiederum werden durch die folgende Phasentransfer-Reaktion erhalten (*Polyhedron*, Bd. 7, Nr. 22/23, 1988, Seiten 2321 bis 2329, G. Schmid "Metal Clusters And Cluster Metals"):



Die Verbindung $[\text{Au}_{55} \{ \text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3 \}_{12} \text{Cl}_6]$ schließlich kann durch Umsetzung von $[\text{Au Cl} \{ \text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3 \}]$ mit Diboran B_2H_6 in warmem Benzol oder Toluol hergestellt werden (*Inorganic Syntheses*, Bd. 27, Edition A. P. Ginsberg, John Wiley Verlag 1990, Abschnitt 41 "Hexachlorododecakis(triphenylphosphine)-pentapentacontagold", Seiten 214 bis 218). In analoger Weise lassen sich die entsprechenden Rhodium-, Ruthenium- und Palladiumkomplexe herstellen

(siehe Inorganic Syntheses, Bd. 27, Edition A. P. Ginsberg, John Wiley Verlag 1990 mit dort zitierter Literatur).

Die zuvor beschriebenen Metallcluster-Nanoverbindungen einschließlich ihrer
5 physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite,
und Prodrugs besitzen ein bislang nicht erkanntes therapeutisches Potential in
bezug auf die Behandlung von Erkrankungen des menschlichen oder tieri-
schen Körpers, insbesondere von Tumor- und/oder Krebserkrankungen, hier-
unter die Behandlung von Primärtumoren, Metastasen und Präkanzerosen
10 (Krebsvorstufen). So eignen sich die zuvor beschriebenen Metallcluster-Na-
noverbindungen zur prophylaktischen und therapeutischen bzw. kurativen Be-
handlung benigner wie maligner Tumore, insbesondere beispielsweise für die
Behandlung von Darmkrebs (Kolonkarzinomen), Brustkrebs (Mammakarzi-
nomen), Ovarialkarzinomen, Uteruskarzinomen, Lungenkrebs, Magenkrebs,
15 Leberkrebs, Pankreaskarzinomen, Nierenkrebs, Blasenkrebs, Prostatakrebs,
Hodenkrebs, Knochenkrebs, Hautkrebs, Kaposi-Sarkomen, Hirntumoren,
Myosarkomen, Neuroblastomen, Lymphomen und Leukämien.

Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäß verwendeten, zuvor beschrie-
20 benen Metallcluster-Nanoverbindungen einschließlich ihrer physiologisch ver-
träglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite und Prodrugs in der
Lage sind, das Zellwachstum bzw. die Zellteilung von Tumor- und Krebszel-
len zu hemmen bzw. zum Stillstand zu bringen, sogar eine Zerstörung der
DNA von Tumor- und Krebszellen zu induzieren.

25 So wurde gefunden, daß die erfindungsgemäß verwendeten, zuvor beschrie-
benen Metallcluster-Nanoverbindungen in in-vitro-Studien sich als besonders
wirksam auch gegenüber cis-Platin-resistenten Tumoren erwiesen haben. Bei
der Behandlung von Tumoren, welche gegenüber cis-Platin nicht resistent
30 sind, wurde eine im Vergleich zum cis-Platin deutlich verbesserte Wirksam-
keit gefunden.

Ohne sich auf eine bestimmte Theorie festlegen zu wollen, wird davon ausge-
gangen, daß die erfindungsgemäß verwendeten Metallcluster-Nanoverbindun-
35 gen sich in die großen Furchen (*major grooves*) der DNA, insbesondere B-

DNA, von Tumor- bzw. Krebszellen einlagern und dort mit der DNA in Wechselwirkung treten können.

5 Verbindungen mit einem Au_{55} -Kern, insbesondere die Verbindungen $[\text{Au}_{55} \{ \text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2 (\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}) \}_{12} \text{Cl}_6]$ bzw. $[\text{Au}_{55} \{ \text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2 (\text{meta-C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}) \}_{12} \text{Cl}_6]$, haben sich dabei als besonders wirksam herausgestellt. Studien der An-
10 melderin haben ergeben, daß die freie Säure ein noch stärkeres pharmazeutisches Potential bzw. eine bessere Wirksamkeit im Vergleich zum entsprechenden Alkalisulfonat besitzt. Ohne sich auf eine bestimmte Theorie festlegen zu wollen, läßt sich die Wirksamkeit dieser Verbindungen möglicherweise damit erklären, daß sie mit den GCA-Basensequenzen der betreffenden DNA in Wechselwirkung treten.

15 Fig. 1 zeigt schematisch die Einlagerung von drei Metallkernen von erfindungsgemäß verwendeten Metallcluster-Nanoverbindungen, insbesondere Au_{55} -Kernen, in die großen Furchen (*major grooves*) eines B-DNA-Stranges einer Krebs- bzw. Tumorzelle, wobei in der schematischen Darstellung die Liganden nicht mitdargestellt sind. Auf diese Weise verhindern dann die in
20 den großen Furchen der DNA angeordneten, mit diese in Wechselwirkung getretenen Au_{55} -Kerne eine Teilung der DNA und somit eine Vermehrung der entsprechenden Zelle.

25 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der zuvor beschriebenen Metallcluster-Nanoverbindungen einschließlich ihrer physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite und Prodrugs als pharmazeutische Wirkstoffe (Arzneimittelwirkstoffe) zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichttoxischen Träger oder Exzipienten.

30 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Zusammensetzungen oder Arzneimittel, die mindestens eine wie zuvor beschriebene Metallcluster-Nanoverbindung bzw. ihre physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite und/oder Prodrugs zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichttoxischen Träger
35 oder Exzipienten enthalten.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Prophylaxe bzw. Behandlung von Erkrankungen des menschlichen oder tierischen Körpers, insbesondere von Tumor- bzw. Krebserkrankungen, wie zuvor definiert, unter Verwendung mindestens einer wie zuvor beschriebenen Metallcluster-Nanoverbindung und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite und/oder Prodrugs in therapeutisch wirksamen Mengen zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichttoxischen Träger oder Exzipienten.

Die erfindungsgemäß eingesetzten Metallcluster-Nanoverbindungen bzw. ihre physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite sowie Prodrugs können gegebenenfalls in Kombination mit einem weiteren pharmazeutischen Wirkstoff, insbesondere einem Chemotherapeutikum und/oder einem Cytostatikum, entweder als funktionelle Einheit, insbesondere in Form einer Mischung, eines Gemisches oder eines Gemenges, oder aber (räumlich) getrennt voneinander vorliegen, eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäß eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen können, je nach Art der zur behandelnden Erkrankungen, systemisch oder aber auch topisch, insbesondere lokal, appliziert werden.

Für die Applikation der erfindungsgemäß eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht. Beispielsweise kann die Applikation oral, lingual, sublingual, bukkal, rektal oder parenteral (d. h. unter Umgehung des Intestinaltraktes, also intravenös, intraarteriell, intrakardial, intrakutan, subkutan, transdermal, intraperitoneal oder intramuskulär) erfolgen, insbesondere geeignet sind die orale und die intravenöse Applikation; ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation. Weiterhin ist eine topische Anwendung möglich (z. B. zur Behandlung von Melanomen).

Eine besondere Form der topischen Anwendung besteht darin, die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen in ein Trägersystem, insbesondere ein Drug-Delivery-System, einzubringen und dieses Trägersystem in das Tumor- bzw. Krebsgewebe oder zumindest in die Nähe bzw. Umgebung des Tumor- bzw. Krebsgewebes zu implantieren, wo das Trägersystem dann gezielt am Ort des

Tumor- bzw. Krebsgewebes die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen freisetzt. Auf diese Weise können Nebenwirkungen, wie sie bei der systemischen Applikation auftreten können, vermieden werden, d. h. die Gesamtkörperbelastung kann deutlich reduziert werden. Erfindungsgemäß geeignete, implantierbare Träger- bzw. Drug-Delivery-Systeme sind beispielsweise beschrieben in der auf die Anmelderin selbst zurückgehenden internationalen Offenlegungsschrift WO 00/25841 A1, deren gesamter Inhalt hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist. Bei dem in der WO 00/25841 A1 beschriebenen Träger- bzw. Drug-Delivery-System kann z. B. die Freisetzung der Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen gezielt gesteuert werden (z. B. durch die Variation der Größe der Öffnungen zur Freisetzung der Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen, durch chemische Modifizierung der Oberfläche etc.)

Für die erfindungsgemäße Anwendung werden die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt, wie z. B. Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen, Lösungen, Salben, Cremes und Gele aller Art, insbesondere unter Verwendung inerter, im wesentlichen nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei können die erfindungsgemäß eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen jeweils in einer therapeutisch wirksamen Konzentration, insbesondere in Konzentrationen von etwa 0,0001 bis etwa 99 Gew.-%, bevorzugt etwa 0,01 bis etwa 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen bzw. gewünschten Dosierungsspielraum zu erreichen. Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den zuvor genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. von der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Fall der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über einen definierten Zeitraum, z. B. über den Tag, zu verteilen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen mit Lösungsmitteln (z. B. Öle wie Rizinusöl) und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z. B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Je nach Applikationsart hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die erfindungsgemäß eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen in Mengen von etwa 0,0001 bis etwa 500 mg/kg Körpergewicht, insbesondere etwa 0,0001 bis etwa 100 mg/kg, vorzugsweise 0,01 bis 50 mg/kg, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den zuvor genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. von der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese über einen definierten Zeitraum, z. B. über den Tag, zu verteilen, und zwar z. B. in mehreren Einzeldosen oder als Dauerapplikation (z. B. Dauerinfusion). Gleichmaßen ist die Anwendung in einer chronischen Therapie (z. B. in Tablettenform) möglich.

Weitere Ausgestaltungen, Abwandlungen und Variationen der vorliegenden Erfindung sind für den Fachmann beim Lesen der Beschreibung ohne weiteres erkennbar und realisierbar, ohne daß er dabei den Rahmen der vorliegenden Erfindung verläßt.

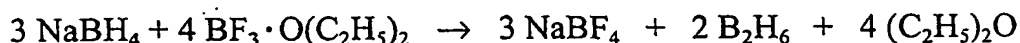
Die vorliegende Erfindung wird anhand der folgenden Ausführungsbeispiele veranschaulicht, welche die vorliegende Erfindung jedoch keinesfalls beschränken.

AUSFÜHRUNGSBEISPIELE

Beispiel 1. A): Herstellung von $[\text{Au}_{55} \{ \text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3 \}_{12} \text{Cl}_6]$

5 Die Verbindung $[\text{Au}_{55} \{ \text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3 \}_{12} \text{Cl}_6]$ wird gemäß Inorganic Syntheses, Bd. 27, Edition A. P. Ginsberg, John Wiley Verlag 1990, Herstellungsvorschrift Nr. 41, Seiten 214 bis 218 hergestellt. Hierzu wird $\text{AuCl}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]$ mit Diboran B_2H_6 in warmem Benzol oder Toluol umgesetzt.

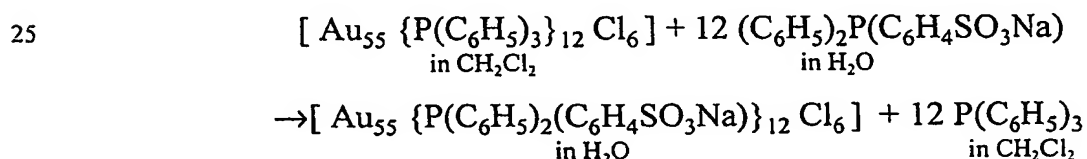
10 Das Diboran B_2H_6 selbst kann gemäß der folgenden Reaktionsgleichung hergestellt werden:



15 Die Verbindung $[\text{Au}_{55} \{ \text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3 \}_{12} \text{Cl}_6]$ ist ein dunkelbraunes Pulver, das sich in Dichlormethan und Pyridin lösen läßt.

Beispiel 1. B): Herstellung von $[\text{Au}_{55} \{ \text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na}) \}_{12} \text{Cl}_6]$

20 Die Herstellung von $[\text{Au}_{55} \{ \text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na}) \}_{12} \text{Cl}_6]$ erfolgt durch Umsetzung der in Beispiel 1. A) hergestellten Verbindung mit $[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]$ in einer Phasentransfer-Reaktion gemäß der folgenden Reaktionsgleichung (siehe *Polyhedron*, Bd. 7, Nr. 22/23, 1988, Seiten 2321 bis 2329):



30 Beispiel 1. C): Herstellung von $[\text{Au}_{55} \{ \text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}) \}_{12} \text{Cl}_6]$

Die freie Sulfonsäure $[\text{Au}_{55} \{ \text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}) \}_{12} \text{Cl}_6]$ kann ausgehend von der in Beispiel 1. B) hergestellten Au_{55} -Clusterverbindung hergestellt werden, indem letztere über einen sauren Ionenaustauscher gegeben wird (*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, No. 13/14, Seiten 1442 ff.). Die freie Säure erweist sich in den im folgenden beschriebenen in-vitro-Zelltoxizitätsmessungen als besonders wirksam in bezug auf Tumor- bzw. Krebszellen.

Beispiel 2: In-vitro-Zelltoxizitätsmessungen

Die in-vitro-Cytotoxizitätseigenschaften der in Beispiel 1. C) hergestellten Gold-55-Partikel (Au_{55}) wurden an HeLa-Krebszellen, sowie an MOR/P- und MOR/CPR-Lungenkrebszellen vorgenommen. MOR/P-Zellen reagieren empfindlich auf cis-Platin, während MOR/CPR-Zellen gegenüber cis-Platin resistent sind.

Die HeLa-Zellen wurden auf einem DMEM-Medium bei 37 °C in einer 5%igen CO_2 -Atmosphäre gezüchtet. Das Medium war mit 10%igem FCS-Serum sowie Antibiotika versetzt. Zweimal wöchentlich wurden Tochterkulturen angelegt. Die MOR/P- und MOR/CPR-Zellen wurden auf einem RPMI 1640-Medium bei 37 °C in einer 5%igen CO_2 -Atmosphäre gezüchtet. Das Medium war ebenfalls mit 10%igem FCS-Serum sowie Antibiotika versetzt. Zweimal wöchentlich wurden auch hier Tochterkulturen angelegt.

Die Bestimmungen der in-vitro-Cytotoxizität der Au_{55} -Partikel wurden mit 96-Well-Mikrotiterplatten und einem MTT-Kolorimetrie-Assay (CellTiter 96® Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay, Promega) auf folgende Weise durchgeführt:

Kulturen einer jeden Zell-Linie mit einer Konzentration von 1×10^5 Zellen/mL wurden auf die Mikrotiterplatten gegeben und 72 Stunden in den oben beschriebenen Medien bei 37 °C in einer 5%igen CO_2 -Atmosphäre gezüchtet. Anschließend wurden Au_{55} -Partikel jeweils in 50 µL der RPMI- und DMEM-Medien gelöst und so zugegeben, daß folgende Au_{55} -Konzentrationen von 0.5, 0.75, 1.0, 3.0, 6.0, 10.0 und 50.0 µM resultierten. Ein Ansatz von Kontrollzellen ohne Gold-55-Partikel enthielt 50 µL des DMEM- bzw. RPMI Medium. Die Mikrotiterplatten wurden 15 Stunden bei 37 °C in einer 5%igen CO_2 -Atmosphäre inkubiert.

Nach der Inkubation der Krebszellen mit Au_{55} -Partikel wurden 40 µL des MTT-Reagenzes zu jedem Well jeder Mikrotiterplatte zugesetzt. Anschließend wurde 4 Stunden bei 37 °C inkubiert.

Die Absorption bei 490 nm wurde für jeden Well jeder Mikrotiterplatte durch einen 96-Well-Mikrotiterplatten-Reader gemessen. Die gemessene Adsorption bei 490 nm wurde gegen die Au_{55} -Partikelkonzentration aufgetragen, und der IC_{50} -Wert wurde bestimmt.

Abb. 1 zeigt das Profil der Sensitivität der HeLa-Krebszellen gegenüber den in Beispiel 1. C) hergestellten Au₅₅-Partikeln. Der Graph zeigt den Verlauf der Absorption bei 490 nm nach der Inkubation in Abhängigkeit der Zunahme der Konzentration der Au₅₅-Partikel. Das Experiment wurde durch dreimalige Wiederholung bestätigt. Der IC₅₀-Wert (50 % der Zellen sind inaktiv) für diese Zelllinie wurde bei einer Au₅₅-Konzentration von 5.0 µM bestimmt. Über den IC₅₀-Wert für cis-Platin und HeLa-Krebszellen ist bisher nichts bekannt.

Abb. 2 zeigt das Profil der Sensitivität der cis-Platin empfindlichen humanen MOR/P-Lungenkrebszellen gegenüber den in Beispiel 1. C) hergestellten Au₅₅-Partikeln. Der Graph zeigt den Verlauf der Absorption bei 490 nm nach der Inkubation und den Vergleich mit den Kontrollzellen in Abhängigkeit der Zunahme der Konzentration der Au₅₅-Partikel. Die einzelnen Linien kennzeichnen unabhängige Experimente, die jeweils dreimal wiederholt wurden. Der IC₅₀-Wert wurde für diese Zelllinie bei einer Au₅₅-Konzentration von $2,1 \pm 0,07$ µM bestimmt. Der IC₅₀-Wert für cis-Platin ist für diese Zell-Linie bei $3,3 \pm 0,3$ µM.

Abb. 3 zeigt das Profil der Sensitivität der cis-Platin-resistenten humanen MOR/CPR-Lungenkrebszellen gegenüber den in Beispiel 1. C) hergestellten Au₅₅-Partikeln. Der Graph zeigt den Verlauf der Absorption bei 490 nm nach der Inkubation und den Vergleich mit den Kontrollzellen in Abhängigkeit der Zunahme der Konzentration der Au₅₅-Partikel. Die einzelnen Linien kennzeichnen unabhängige Experimente, die jeweils dreimal wiederholt wurden. Der IC₅₀-Wert wurde für diese Zelllinie bei einer Au₅₅-Konzentration von $(2,0 \pm 0,21)$ µM bestimmt. Der IC₅₀-Wert für cis-Platin liegt für diese Zelllinie bei $(7,1 \pm 1,2)$ µM.

Beispiel 3: DNA-Spaltung durch Restriktionsendonukleasen in Gegenwart der in Beispiel 1. C) hergestellten Au₅₅-Partikel

Es ist bekannt, daß Restriktionsenzyme Doppelstrang-Desoxyribonukleasen an spezifischen Basensequenzen spalten. Es wurden Restriktionsendonuklea-

sen zur DNA-Spaltung verwendet, um zu untersuchen, ob die Au₅₅-Partikel mit spezifischen Nukleotiden (Basen) bevorzugt in Wechselwirkung treten.

Hierbei wurden die folgenden Enzyme verwendet: Sma I (Roche), Hind III (Gibco), Pst I (Gibco) and Sal I (Gibco) benutzt. Diese Enzyme spalten DNA an jeweils unterschiedlichen Stellen (Basensequenzen).

Die DNA-Spaltung durch die verschiedenen Restriktionsendonukleasen wurde in einem Volumen von 30 µL nach folgendem Prozeß bestimmt: Nach einer Vorinkubation von 15 Stunden bei Raumtemperatur wurden 0.1 µg/µL Plasmid-DNA (pcDNA3.1/*myc*-His^o (-) B, Invitrogen) mit den Au₅₅-Partikeln zu einer Endkonzentration von 5 µM der Au₅₅-Partikel versetzt. Danach wurden 20 Einheiten/µL des jeweiligen Enzyms und 6 µL einer entsprechenden Enzym-Pufferlösung zugegeben.

Die DNA-Spaltung wurde für Hind III, Pst I and Sal I bei 37 °C und für Sma I bei 25 °C zwei Stunden lang durchgeführt. Der Spaltungsprozeß wurde durch Hitzeinaktivierung, d. h. bei einer Inkubation der Reaktionslösung bei einer Temperatur von 65 °C und einer Wirkzeit von 20 Minuten und nachfolgend bei -20 °C und 10 Minuten gestoppt. Die DNA-Spaltung wurde durch Gel-Elektrophorese sichtbar gemacht. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in der folgende Tab. 1 zusammengestellt:

Tab. 1: Au₅₅-behandelte DNA-Spaltung durch Restriktionsenzyme.

	Sma I	Hind III	Pst I	Sal I
	CCC ↓ GGG	A ↓ AGCTT	CTGCA ↓ G	G ↓ TCGAC
Au₅₅	+/-	+/-	+/-	+/-
5 M	50 %	50 %	90 %	50 %

Deaktivierung ist durch +/- und einen entsprechenden Prozentwert gekennzeichnet. Es ist offensichtlich, daß die Au₅₅-Partikel hauptsächlich das Pst I-Restriktionsenzym bei der Spaltung der CTGCAG-Basensequenz hemmen. Es kann somit geschlossen werden, daß die Au₅₅-Partikel bevorzugt mit der GCA-Basensequenz in Wechselwirkung treten.

Patentansprüche:

1. Metallcluster-Nanoverbindungen von Übergangsmetallen, umfassend einen Metallkern und mindestens einen Liganden, und ihre physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite sowie Prodrugs,

wobei die mittlere Größe des Metallkerns der Metallcluster-Nanoverbindungen und/oder die Elektronegativität der Metallcluster-Nanoverbindungen und/oder die Stabilisierungsenergie derart ausgewählt ist/sind, daß die Metallcluster-Nanoverbindungen mit der DNA, vorzugsweise B-DNA, menschlicher oder tierischer Zellen, insbesondere von Tumor- oder Krebszellen, vorzugsweise unter physiologischen Bedingungen, in Wechselwirkung treten können,

zur prophylaktischen und/oder therapeutischen (kurativen) Behandlung von Erkrankungen des menschlichen oder tierischen Körpers.

2. Metallcluster-Nanoverbindungen nach Anspruch 1, wobei die Wechselwirkung zwischen den Metallcluster-Nanoverbindungen und der DNA durch physikalische und/oder chemische Bindung(en) und/oder Wechselwirkung(en) erfolgt.

3. Metallcluster-Nanoverbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Stabilisierungsenergie ΔE^{stab} der Wechselwirkung(en), insbesondere Bindung(en), zwischen der Metallcluster-Nanoverbindung (MCN) und der DNA, insbesondere B-DNA, berechnet als Potentialdifferenz zwischen der Summe aus den Potentialenergien des ligandfreien Metallkerns der Metallcluster-Nanoverbindung $E^{\text{pot}}_{\text{MCN}}$ und der freien DNA $E^{\text{pot}}_{\text{DNA}}$ einerseits und der Potentialenergie des resultierenden Komplexes aus dem ligandfreien Metallkern der Metallcluster-Nanoverbindung und DNA $E^{\text{pot}}_{\text{MCN-DNA}}$ andererseits:

$$\Delta E^{\text{stab}} = (E^{\text{pot}}_{\text{MCN}} + E^{\text{pot}}_{\text{DNA}}) - E^{\text{pot}}_{\text{MCN-DNA}}$$

unter Normalbedingungen mindestens etwa -400 kJ/mol, insbesondere mindestens etwa -625 kJ/mol, vorzugsweise mindestens etwa -825 kJ/mol, besonders bevorzugt mindestens etwa -1.000 kJ/mol, ganz besonders bevorzugt etwa -1.200 kJ/mol, beträgt.

4. Metallcluster-Nanoverbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die mittlere Größe der Metallkerne der Metallcluster-Nanoverbindungen derart ausgewählt ist, daß sie in die großen Furchen (*major grooves*) der DNA-Moleküle, insbesondere von B-DNA, anbinden können.
- 5
5. Metallcluster-Nanoverbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Metallkerne der Metallcluster-Nanoverbindungen eine mittlere Größe von höchstens etwa 2,5 nm, insbesondere von höchstens etwa 2,0 nm, vorzugsweise von höchstens etwa 1,6 nm, besonders bevorzugt von höchstens etwa 1,5 nm, ganz besonders bevorzugt von etwa 1,4 nm, aufweisen und/oder wobei die Metallkerne der Metallcluster-Nanoverbindungen eine mittlere Größe von mindestens etwa 0,5 nm, insbesondere von mindestens etwa 0,75 nm, vorzugsweise von mindestens etwa 1,0 nm, besonders bevorzugt von mindestens etwa 1,3 nm, aufweisen.
- 10
- 15
6. Metallcluster-Nanoverbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei der Metallkern der Metallcluster-Nanoverbindungen mindestens 30 Metallatome, insbesondere mindestens 40 Metallatome, vorzugsweise mindestens 50 Metallatome, besonders bevorzugt mindestens 55 Metallatome, aufweist und/oder wobei der Metallkern der Metallcluster-Nanoverbindungen höchstens 90 Metallatome, insbesondere höchstens 80 Metallatome, vorzugsweise höchstens 70 Metallatome, besonders bevorzugt höchstens 60 Metallatome, aufweist.
- 20
- 25
7. Metallcluster-Nanoverbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei das Übergangsmetall aus der Gruppe von Platin (Pt), Gold (Au), Rhodium (Rh), Iridium (Ir), Palladium (Pd), Ruthenium (Ru), Osmium (Os) und Silber (Ag) sowie deren Mischungen, vorzugsweise aus der Gruppe von Platin (Pt), Gold (Au) und Ruthenium (Ru) sowie deren Mischungen, ausgewählt ist und bevorzugt Gold (Au) ist.
- 30
8. Metallcluster-Nanoverbindungen von Übergangsmetallen, umfassend einen Metallkern und mindestens einen Liganden, und ihre physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite sowie Prodrugs, insbesondere nach einem der Ansprüche 1 bis 7,
- 35

wobei der Metallkern 50 bis 70 Metallatome, vorzugsweise 55 Metallatome, umfaßt und/oder

wobei der Metallkern aus Atomen von Übergangsmetallen aus der Gruppe von Platin (Pt), Gold (Au) und Ruthenium (Ru), insbesondere aus Goldatomen, besteht und/oder

wobei der Metallkern ein Au_{55} -Kern ist und/oder

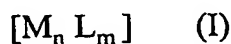
wobei der Metallkern eine mittlere Größe von etwa 0,5 nm bis etwa 2,5 nm, insbesondere von etwa 1,0 bis etwa 1,5 nm, aufweist,

zur prophylaktischen und/oder therapeutischen (kurativen) Behandlung von Erkrankungen des menschlichen oder tierischen Körpers.

9. Metallcluster-Nanoverbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei die Metallcluster-Nanoverbindungen in wäßrigen Medien, insbesondere unter physiologischen Bedingungen, löslich oder zumindest dispergierbar sind, insbesondere durch Auswahl geeigneter Liganden.

10. Metallcluster-Nanoverbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei der oder die Liganden organische Reste und/oder Halogene, vorzugsweise Chlor, sein können und insbesondere aus der Gruppe von Gruppe von Triphenylphosphin und dessen Derivaten, insbesondere sulfonierten Derivaten; Halogenen, insbesondere Chlor; und deren Mischungen ausgewählt sind.

11. Metallcluster-Nanoverbindungen, insbesondere nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei die Metallcluster-Nanoverbindungen die allgemeine Formel (I)



aufweisen, in der:

- M ein Übergangsmetallatom darstellt, das vorzugsweise aus der Gruppe von Platin (Pt), Gold (Au), Rhodium (Rh), Iridium (Ir), Palladium (Pd), Ruthenium (Ru), Osmium (Os) und Silber (Ag) sowie deren Mischungen, besonders bevorzugt aus der Gruppe von Platin (Pt), Gold (Au) und Ruthenium (Ru) sowie deren Mischungen, aus-

gewählt sein kann und ganz besonders bevorzugt Gold (Au) ist, wobei M in derselben Metallcluster-Nanoverbindung gleiche oder verschiedene Metalle bezeichnen kann;

- 5
- n die Anzahl der Übergangsmetallatome pro Metallcluster-Nanoverbindung darstellt, wobei n Werte von mindestens 30, insbesondere mindestens 40, vorzugsweise mindestens 50, besonders bevorzugt mindestens 55, und höchstens 90, insbesondere höchstens 80, vorzugsweise höchstens 70, besonders bevorzugt höchstens 60, annimmt und ganz besonders bevorzugt im Bereich von 50 bis 70 liegt;
- 10
- L einen Liganden, insbesondere einen organischen Rest, darstellt, wobei L in demselben Molekül gleiche oder verschiedene Liganden bezeichnen kann;
- 15
- m die Anzahl der Liganden pro Molekül darstellt, wobei m Werte von mindestens 10, insbesondere mindestens 12, vorzugsweise mindestens 18 annimmt;

20 und ihre physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite und/oder Prodrugs

zur prophylaktischen und/oder therapeutischen (kurativen) Behandlung von Erkrankungen des menschlichen oder tierischen Körpers.

25

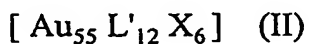
12. Metallcluster-Nanoverbindungen nach Anspruch 11, wobei M = Au und/oder n = 55 ist.

30

13. Metallcluster-Nanoverbindungen nach Anspruch 11 oder 12, wobei der Ligand L ausgewählt ist aus der Gruppe von Triphenylphosphin und dessen Derivaten, insbesondere sulfonierten Derivaten; Halogenen, insbesondere Chlor; und deren Mischungen.

35

14. Metallcluster-Nanoverbindungen der allgemeinen Formel (II), insbesondere nach einem der Ansprüche 1 bis 13,



40

wobei

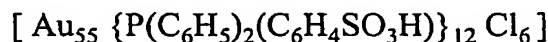
- L' einen Liganden, insbesondere einen organischen Rest, darstellt, wobei L' in demselben Molekül gleiche oder verschiedene Liganden bezeichnen kann und L' insbesondere einen Triphenylphosphinrest oder dessen Derivate, insbesondere sulfonierte Derivate, besonders bevorzugt $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H})$, ganz besonders bevorzugt $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2(\text{meta-C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H})$, darstellt;

- X ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor, darstellt, wobei X in demselben Molekül gleiche oder verschiedene Halogenatome bezeichnen kann;

und ihre physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite und/oder Prodrugs

zur prophylaktischen und/oder therapeutischen (kurativen) Behandlung von Erkrankungen des menschlichen oder tierischen Körpers.

15. Metallcluster-Nanoverbindungen der Formel



und ihre physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite und/oder Prodrugs,

insbesondere zur prophylaktischen und/oder therapeutischen (kurativen) Behandlung von Erkrankungen des menschlichen oder tierischen Körpers.

16. Metallcluster-Nanoverbindung der Formel



und ihre physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite und/oder Prodrugs,

insbesondere zur prophylaktischen und/oder therapeutischen (kurativen) Behandlung von Erkrankungen des menschlichen oder tierischen Körpers.

- 5 17. Metallcluster-Nanoverbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur prophylaktischen und/oder therapeutischen (kurativen) Behandlung von Tumor- und/oder Krebserkrankungen des menschlichen oder tierischen Körpers, insbesondere von Primärtumoren und/oder Metastasen und/oder Präkanzerosen (Krebsvorstufen).
- 10 18. Metallcluster-Nanoverbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 17 zur prophylaktischen und/oder therapeutischen (kurativen) Behandlung von Darmkrebs (Kolonkarzinomen), Brustkrebs (Mammakarzinomen), Ovarialkarzinomen, Uteruskarzinomen, Lungenkrebs, Magenkrebs, Leberkrebs, Pankreaskarzinomen, Nierenkrebs, Blasenkrebs, Prostatakrebs, Hodenkrebs, Knochenkrebs, Hautkrebs, Kaposi-Sarkomen, Hirntumoren, Myosarkomen, Neuroblastomen, Lymphomen und Leukämien.
- 15 19. Metallcluster-Nanoverbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur prophylaktischen und/oder therapeutischen (kurativen) Behandlung benigner und maligner Tumore.
- 20 20. Metallcluster-Nanoverbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 19, wobei die Metallcluster-Nanoverbindungen das Zellwachstum und/oder die Zellteilung von Tumor- und/oder Krebszellen hemmen und/oder zum Stillstand bringen und/oder wobei die Metallcluster-Nanoverbindungen eine Zerstörung der DNA von Tumor- und/oder Krebszellen induzieren.
- 25 21. Metallcluster-Nanoverbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 20, wobei die Metallcluster-Nanoverbindungen systemisch und/oder topisch applizierbar sind.
- 30 22. Metallcluster-Nanoverbindungen, wie in den Ansprüchen 1 bis 21 definiert, und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite und/oder Prodrugs als Wirkstoffe in pharmazeutischen Zusammensezungen oder Arzneimitteln.

23. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Metallcluster-Nanoverbindung, wie in den Ansprüchen 1 bis 21 definiert, und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite und/oder Prodrugs zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichttoxischen Träger oder Exzipienten.
24. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Arzneimittel nach Anspruch 23, enthaltend die mindestens eine Metallcluster-Nanoverbindung, wie in den Ansprüchen 1 bis 21 definiert, und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite und/oder Prodrugs in therapeutisch wirksamen Mengen.
25. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Arzneimittel nach Anspruch 23 oder 24, umfassend außerdem mindestens einen weiteren pharmazeutischen Wirkstoff, insbesondere ein Chemotherapeutikum und/oder ein Cytostatikum, entweder als funktionelle Einheit, insbesondere in Form einer Mischung, eines Gemisches oder eines Gemenges, oder aber (räumlich) getrennt voneinander vorliegend.
26. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Arzneimittel nach einem der Ansprüche 23 bis 25 zur systemischen und/oder topischen Anwendung.
27. Verwendung von Metallcluster-Nanoverbindungen, wie in den Ansprüchen 1 bis 21 definiert, und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite und/oder Prodrugs zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur prophylaktischen und/oder therapeutischen (kurativen) Behandlung von Erkrankungen des menschlichen oder tierischen Körpers, insbesondere von Tumor- und/oder Krebserkrankungen.
28. Verwendung von Metallcluster-Nanoverbindungen, wie in den Ansprüchen 1 bis 21 definiert, und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite und/oder Prodrugs zur prophylaktischen und/oder therapeutischen (kurativen) Behandlung von Erkrankungen des menschlichen oder tierischen Körpers, insbesondere von Tumor- und/oder Krebserkrankungen.

29. Verwendung nach Anspruch 27 oder 28 zur prophylaktischen und/oder therapeutischen (kurativen) Behandlung von Primärtumoren und/oder Metastasen und/oder Präkanzerosen (Krebsvorstufen).
- 5 30. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 29 zur prophylaktischen und/oder therapeutischen (kurativen) Behandlung von Darmkrebs (Kolonkarzinomen), Brustkrebs (Mammakarzinomen), Ovarialkarzinomen, Uteruskarzinomen, Lungenkrebs, Magenkrebs, Leberkrebs, Pankreaskarzinomen, Nierenkrebs, Blasenkrebs, Prostatakrebs, Hodenkrebs, 10 Knochenkrebs, Hautkrebs, Kaposi-Sarkomen, Hirntumoren, Myosarkomen, Neuroblastomen, Lymphomen und Leukämien.
- 15 31. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 30 zur prophylaktischen und/oder therapeutischen (kurativen) Behandlung benigner und maligner Tumore.
- 20 32. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 31 Hemmung und/oder Beendigung des Zellwachstums und/oder der Zellteilung von Tumor- und/oder Krebszellen und/oder zur Induzierung einer Zerstörung der DNA von Tumor- und/oder Krebszellen.
- 25 33. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, wobei die Metallcluster-Nanoverbindungen und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite und/oder Prodrugs systemisch und/oder topisch appliziert werden.
- 30 34. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 33 in Kombination mit mindestens einem weiteren pharmazeutischen Wirkstoff, insbesondere einem Chemotherapeutikum und/oder einem Cytostatikum, entweder als funktionelle Einheit, insbesondere in Form einer Mischung, eines Gemisches oder eines Gemenges, oder aber (räumlich) getrennt voneinander vorliegend, insbesondere wobei der mindestens eine weitere pharmazeu- 35 tische Wirkstoff gleichzeitig oder aber zeitlich abgestuft in bezug auf die Metallcluster-Nanoverbindungen und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite und/oder Prodrugs appliziert werden kann.

35. Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des menschlichen oder tierischen Körpers, insbesondere Tumor- bzw. Krebserkrankungen, unter Verwendung mindestens einer Metallcluster-Nanoverbindungen, wie in den Ansprüchen 1 bis 21 definiert, und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite und/oder Prodrugs in therapeutisch wirksamen Mengen zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichttoxischen Träger oder Exzipienten.
36. Verfahren nach Anspruch 35, wobei die Metallcluster-Nanoverbindung und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite und/oder Prodrugs in Kombination mit mindestens einem weiteren pharmazeutischen Wirkstoff, insbesondere einem Chemotherapeutikum und/oder einem Cytostatikum, entweder als funktionelle Einheit, insbesondere in Form einer Mischung, eines Gemisches oder eines Gemenges, oder aber (räumlich) getrennt voneinander vorliegend, verabreicht werden, insbesondere wobei der mindestens eine weitere pharmazeutischen Wirkstoff gleichzeitig oder aber zeitlich abgestuft in bezug auf die Metallcluster-Nanoverbindungen und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite und/oder Prodrugs appliziert werden kann.

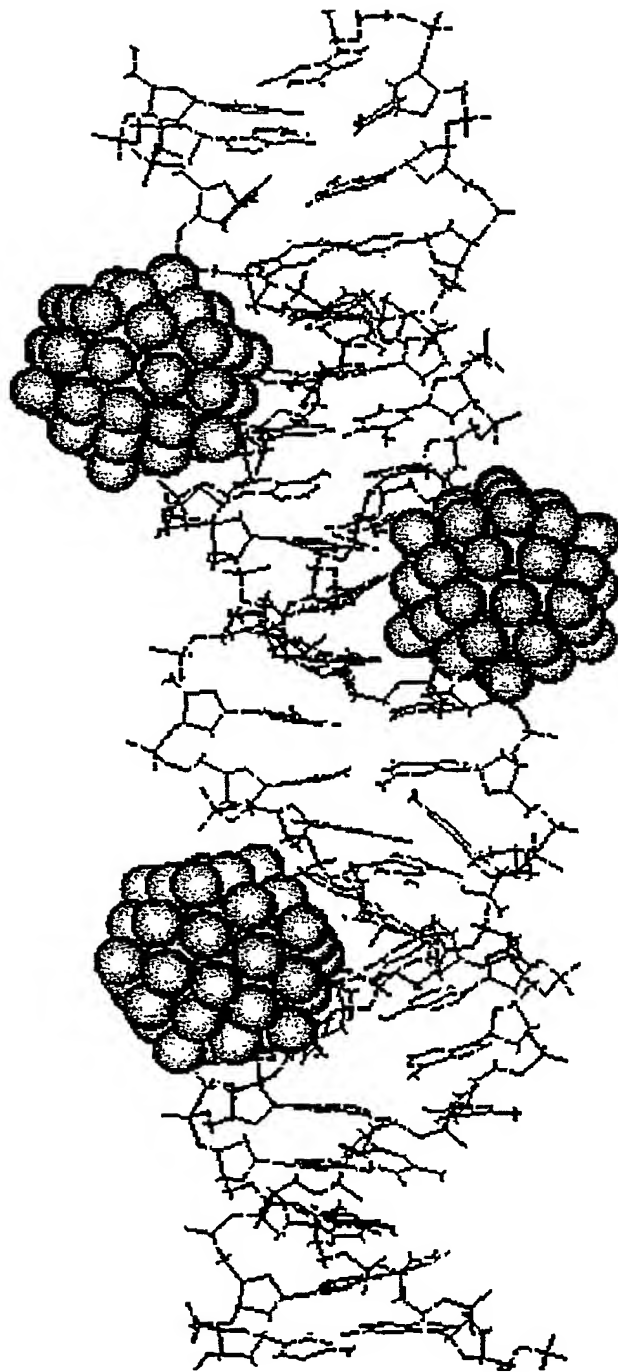


Fig. 1

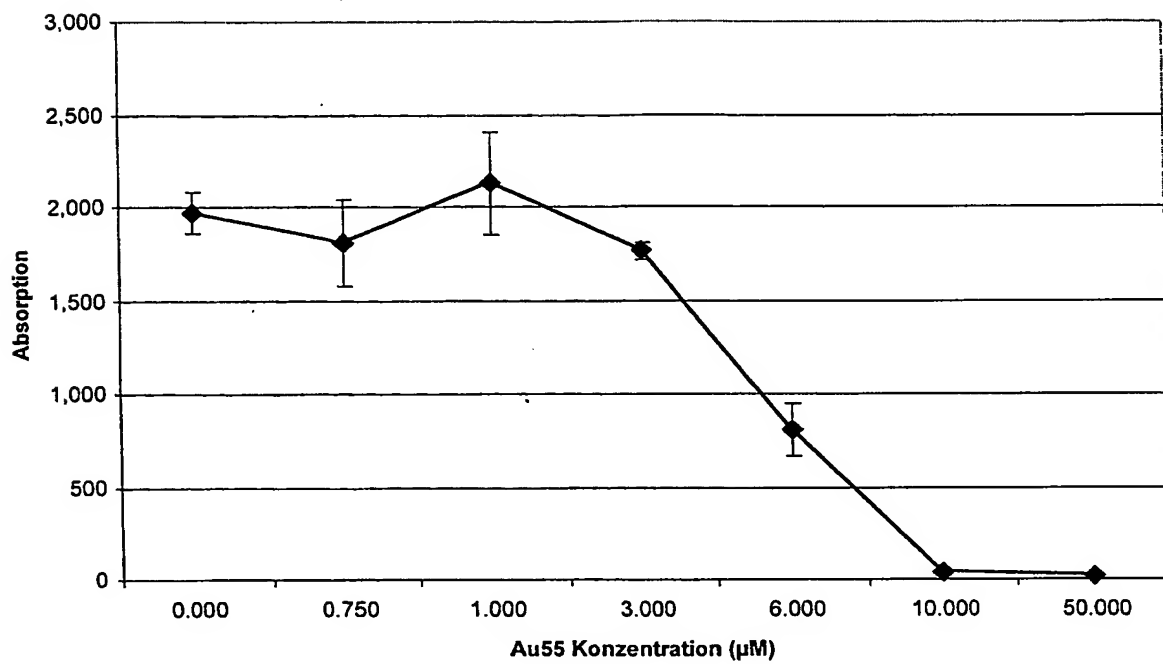


Abb. 1

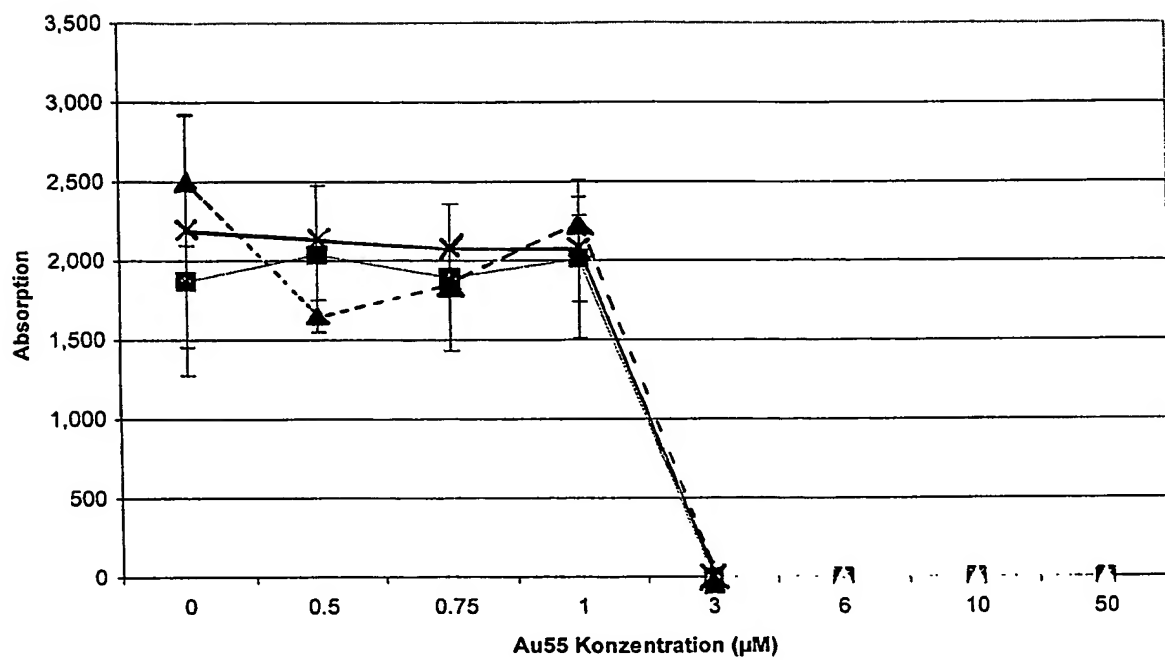


Abb. 2

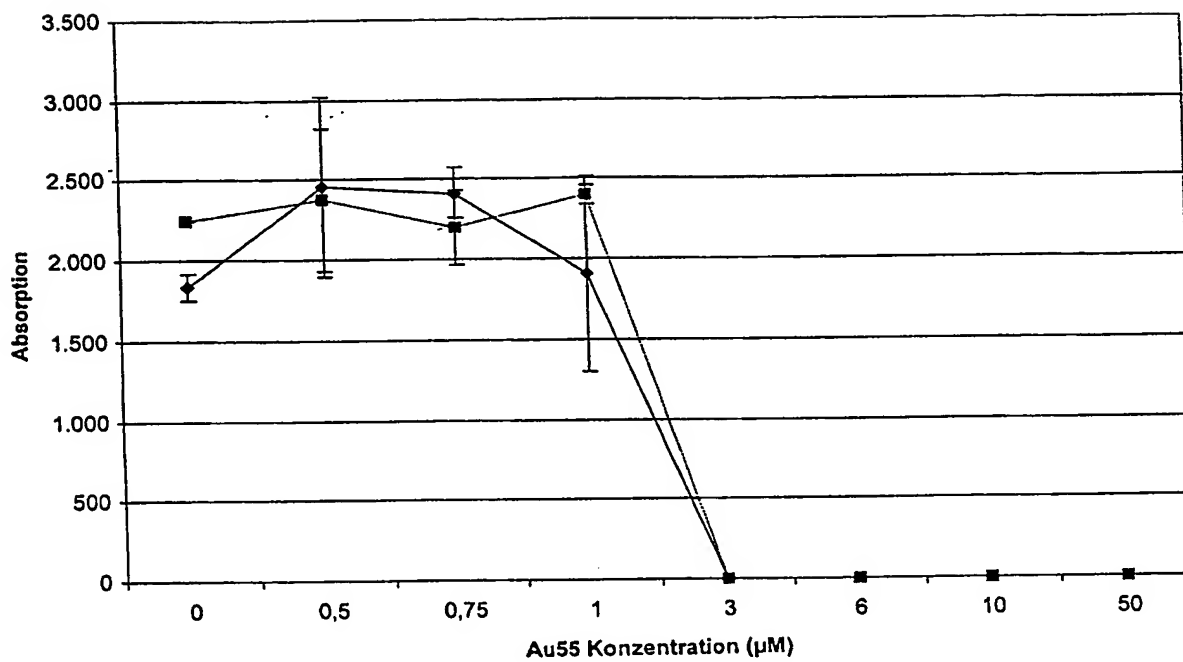


Abb. 3

Zusammenfassung:

Beschrieben werden Metallcluster-Nanoverbindungen von Übergangsmetallen, die aus einem Metallkern aus Atomen mindestens eines Übergangsmetalls sowie
5 mindestens einem Liganden bestehen, einschließlich ihrer physiologisch verträglichen Salze, Derivate, Isomere, Hydrate, Metabolite sowie Prodrugs, die sich zur prophylaktischen und/oder therapeutischen (kurativen) Behandlung von Erkrankungen des menschlichen oder tierischen Körpers, insbesondere von Tumor- bzw. Krebserkrankungen, eignen, indem sie unter physiologischen Bedingungen
10 mit der DNA, vorzugsweise B-DNA, der entsprechenden Zellen in Wechselwirkung treten können.

(Fig. 1)

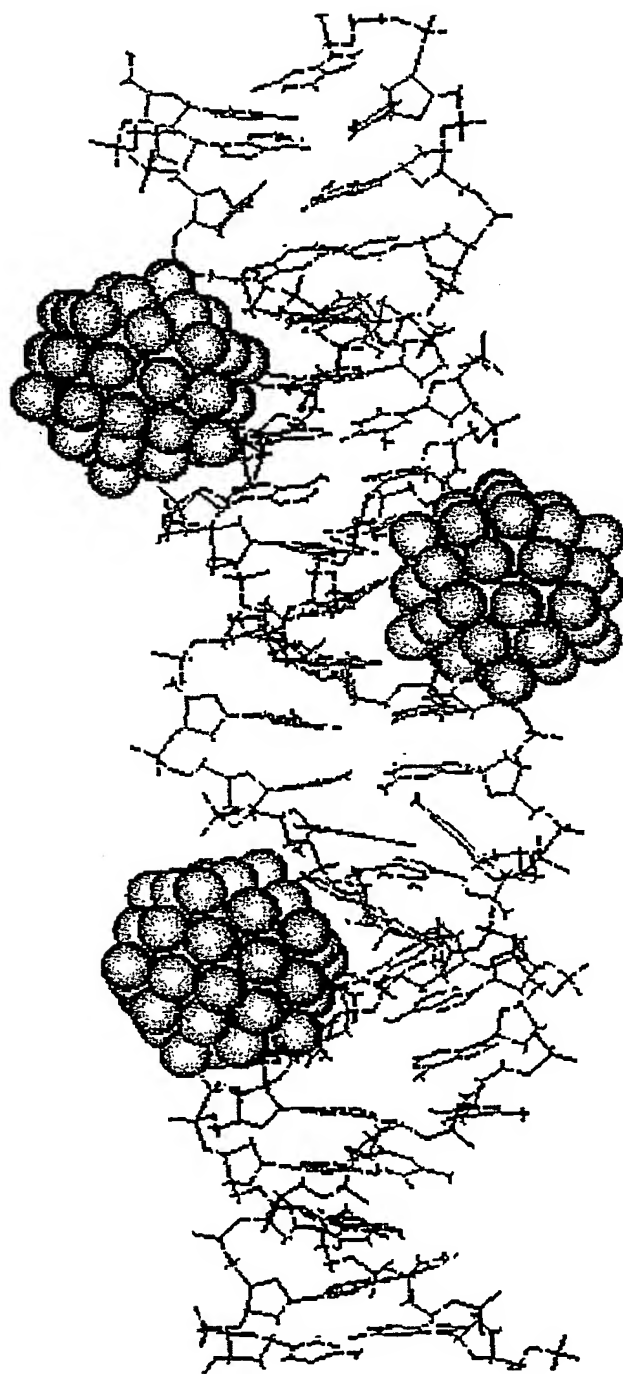


Fig. 1